



دوفصلنامه طب جنوب

پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس

مرکز تحقیقات طب گرمسیری و عفونی خلیج فارس

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

سال یازدهم، شماره ۱، صفحه ۷ - ۱ (شهریور ۱۳۸۷)

## شاهدی بر وجود جریان پتاسیمی جبرانی تأخیری فوق سریع (IKur) در دو گره سینوسی-دهلیزی و دهلیزی-بطنی قلب موش صحرایی

دکتر محمدرضا نیکمرام<sup>۱\*</sup>، دکتر ژوزف یانی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> دانشیار فیزیولوژی، دانشکده علوم توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

<sup>۲</sup> استادیار فیزیولوژی، دانشکده فیزیولوژی، دانشگاه منچستر انگلستان

### چکیده

**زمینه:** گره سینوسی-دهلیزی مرکز فعالیت پيس میکری اولیه قلب می باشد. اگر به هر دلیلی، گره سینوسی-دهلیزی فعالیت خود را از دست بدهد، گره دهلیزی-بطنی فوراً شروع به تنظیم فعالیت های قلب می نماید. هدف این مطالعه بررسی وجود و یا عدم وجود جریان پتاسیمی جبرانی تأخیری فوق سریع و نقش آن در فعالیت پيس میکری در دو گره سینوسی-دهلیزی و دهلیزی-بطنی دست نخورده و سالم قلب موش صحرایی بوده است.

**مواد و روش ها:** فعالیت پيس میکری گره سینوسی-دهلیزی و دهلیزی-بطنی جداشده از هم با میکرو الکترودهای فلزی جداگانه که با سطح آندوتلیومی هر گره تماس داشت، ثبت شد و طول دوره پتانسیل عمل اندازه گیری گردید. عمل ثبت در قبل و هنگام مصرف ۵۰ میکرو مولار ۴-آمینو پیرمیدین (4-AP) که به عنوان مسدود کننده جریان پتاسیمی جبرانی تأخیری فوق سریع شناخته شده است، صورت گرفت.

**یافته ها:** در مقایسه با حالت کنترل با مصرف ۴-آمینو پیرمیدین طول دوره پتانسیل عمل در نمونه های گره سینوسی-دهلیزی  $2/90 \pm$  و  $17/60 \pm$  درصد و در نمونه های گره دهلیزی-بطنی  $2/90 \pm 35/90$  درصد افزایش یافت ( $P < 0/05$ ).

**نتیجه گیری:** جریان پتاسیمی جبرانی تأخیری فوق سریع در هردو گره سینوسی-دهلیزی و دهلیزی-بطنی موجود بوده و اثر 4-AP بر طول دوره پتانسیل عمل بر هر دو گره به طور چشمگیری متفاوت می باشد.

**واژگان کلیدی:** گره سینوسی-دهلیزی، گره دهلیزی-بطنی، جریان پتاسیمی جبرانی تأخیری فوق سریع (IKur)، ۴-آمینو پیرمیدین (4-AP)

دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۷/۱۲ - پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۱۲/۲۳

\* تهران: میرداماد، میدان مادر، خیابان شهید شاه نظری، دانشکده علوم توانبخشی، صندوق پستی ۴۳۹۱-۱۵۸۷۵

Email : [mrnikmaram@yahoo.co.uk](mailto:mrnikmaram@yahoo.co.uk)

## مقدمه

گره سینوسی-دهلیزی مرکز فعالیت خود بخودی قلب می‌باشد؛ اگر به هر دلیلی گره مذکور فعالیت خود را از دست بدهد، گره دهلیزی-بطنی با فعالیت خود بخودی، فرماندهی قلب را به عهده می‌گیرد. فعالیت خود بخودی در هر دو گره توسط گروهی از جریان‌های یونی در دو مرحله دپولاریزاسیون و رپولاریزاسیون پتانسیل عمل سلولی رخ می‌دهد. کانال‌های یونی پتاسیمی وابسته به ولتاژ نقش مهمی در تعیین اندازه یا طول دوره پتانسیل عمل در سلول‌های قلبی بازی کرده و در نتیجه یکی از اهداف مطالعاتی داروهای ضد آریتمی محسوب می‌شوند (۱).

یکی از جریان‌های یونی پتاسیمی که در دهه گذشته بیشتر مورد توجه قرار گرفته است، جریان پتاسیمی جبرانی تأخیری فوق سریع (IKur) Ultra rapid delayed rectifier potassium current است. در سال ۱۹۹۳ وانگ (Wang) و همکاران این جریان را در سلول‌های میوسیت انسانی گزارش نمودند (۲). به علت آن‌که این جریان نسبت به دو جریان قبلی یعنی Ikr یا جریان‌های پتاسیمی جبرانی تأخیری سریع (rapid delayed rectifier potassium current) و IKs یا جریان‌های پتاسیمی جبرانی تأخیری آهسته (slow delayed rectifier potassium current) خیلی سریع‌تر فعال می‌شد به نام جریان پتاسیمی تأخیری جبرانی فوق سریع (IKur) نامیده شد. کانال یونی آن در انسان به نام IKV1.5 نام‌گذاری شده است. امروزه دیگر هیچ شکی در خصوص وجود این کانال یونی در سلول‌های دهلیزی انسان وجود ندارد (۳-۶). کانال‌های IKur در سلول‌های دهلیزی سایر پستانداران از قبیل سگ سانان و موش‌ها تشخیص داده شده است (۷-۱۰). در سال ۲۰۰۰ نیز دوبرینزسکی (Dobrinzynski) و

همکاران با روش immunolabeling به وجود آن در سلول‌های گره سینوسی-دهلیزی خوکیچه هندی پی بردند (۱۱).

این جریان به طور چشمگیر و معنی‌داری در رپولاریزاسیون پتانسیل عمل سلولی، ایفای نقش کرده و حساسیت بیشتری به ماده مسدود کننده ۴-آمینوپریمیدین (4-AP) نشان داده؛ بطوری‌که ۴-آمینوپریمیدین با غلظت کم ۵۰ میکرو مولار موجب مسدود کردن این جریان به نحو اختصاصی شده است (۹، ۱۰ و ۱۲).

اگر چه محققین مختلفی با به کارگیری روش‌های متفاوتی به وجود این جریان در سلول‌های دهلیزی قلب پی برده‌اند، اما در خصوص وجود و یا عدم وجود آن در سلول‌های پیس میکری قلب یعنی فعالیت پیس میکری گره سینوسی-دهلیزی و دهلیزی-بطنی بررسی صورت نگرفته است. در بررسی حاضر اثر ۵۰ میکرو مولار ۴-آمینوپریمیدین بر طول دوره قلبی سلول‌های پیس میکری گره سینوسی-دهلیزی و دهلیزی-بطنی دست نخورده و سالم موش صحرایی مطالعه گردیده است. این بررسی اولاً یکی از سری تحقیقاتی است که به منظور درک تفاوت‌های گونه‌ای جریان‌های یونی در حیوانات مختلف و ثانیاً به منظور مقایسه وجود این جریان در دو گره سینوسی-دهلیزی و دهلیزی-بطنی قلب موش صحرایی به عمل آمده است.

## مواد و روش کار

سینه و پریکاردیوم موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با وزن  $300 \pm 50$  گرم (تعداد=۵)، پس از این که با ضربه بر سر بیهوش می‌شدند، فوراً شکافته شد و قلب

در حال تپش سریعاً در محلول تایرود (Tyrode) که توسط اکسیژن تازه، اکسیژن رسانی می‌شد در درجه حرارت اتاق (۲۲ درجه سانتی‌گراد) قرار داده شد. پس از شستن خون‌ها و جداکردن بافت‌های چربی، پیوندی، ماهیچه بطنی و دهلیز چپ، دهلیز راست به تنهایی باقی می‌ماند که با قیچی مخصوص باز می‌شد تا سطح داخلی دهلیز راست در معرض دید محقق قرار گیرد. در این مرحله با ظرافت تمام قطعات دهلیز راست در زیر میکروسکوپ نوری با قیچی مخصوص جدا می‌شد تا جایی که گره سینوسی-دهلیزی و گره دهلیزی-بطنی و اطراف آن باقی بمانند. در مرحله آخر هر دو گره از هم جدا می‌شدند. از اینجا به بعد نمونه آماده شده جهت ثبت فعالیت‌های الکتریکی، در اتاقک ثبت کننده قرار داده شد. در کلیه مراحل نگهداری حیوان و آماده‌سازی نمونه‌ها مقررات کشور انگلستان که [Act 1986 (Scientific Procedures) Animals]

نامیده می‌شود رعایت گردیده است.

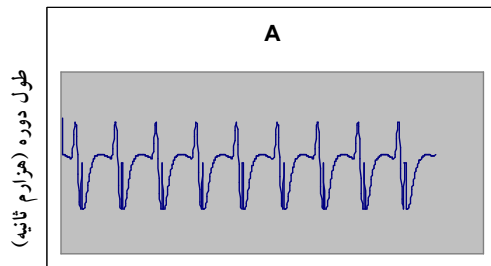
از محلول تایرود به منظور تغذیه و زنده نگه داشتن بافت در طول مدت آزمایش استفاده می‌شد. محلول تایرود قبل از ورود به حمام بافتی توسط بن ماری گرم شده و درجه حرارت مطلوب با یک دستگاه termistor کوچک که الکتروود ثبات آن در داخل حمام بافتی قرار داشت بررسی می‌شد. براساس تجارب قبلی، حرارت ۳۲ درجه بر حرارت ۳۷ درجه سانتی‌گراد ترجیح داده شد (۱۱). در درجه حرارت مذکور کلیه مختصات الکتروفیزیولوژیکی از قبیل طول یک دوره پتانسیل عمل و سلسله مراتب فعالیت سلول‌ها برای مدتی که عمل ثبت سلولی انجام می‌شد پایدار و ثابت حفظ می‌گردید.

محلول تایرود توسط نیروی جاذبه به حمام بافتی

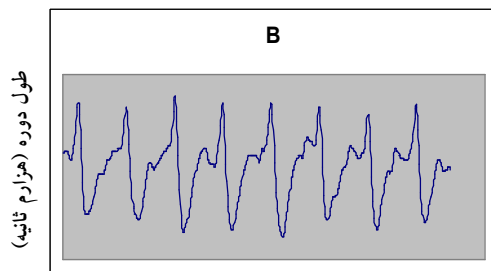
وارد و توسط پمپ تخلیه مرکزی از حمام بافتی خارج می‌گردید. سرعت مایع ورودی و خروجی ۴ میلی‌لیتر در دقیقه بود، به طوری که کل محلول موجود در حمام بافتی در هر لحظه در حدود ۵ میلی‌لیتر ثابت باقی می‌ماند. محلول تایرود شامل ۹۳ میلی‌مولار نمک طعام (NaCl)، ۲۰ میلی‌مولار  $\text{NaHCO}_3$ ، ۱ میلی‌مولار  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ، ۵ میلی‌مولار KCl، ۲ میلی‌مولار  $\text{CaCl}_2$ ، ۱ میلی‌مولار  $\text{MgSO}_4$ ، ۲۰ میلی‌مولار سدیم استات و ۱۰ میلی‌مولار گلوکز به اضافه ۵ واحد انسولین است. به منظور ایجاد pH مناسب (۷/۴) محلول مذکور با ۹۵ درصد  $\text{O}_2$  و ۵ درصد  $\text{CO}_2$  متعادل می‌گردید. طول یک دوره پتانسیل عمل که شامل زمان بین دو پتانسیل عمل می‌باشد در قله‌های هر دو پتانسیل عمل اندازه‌گیری می‌شد.

پیش از شروع ثبت فعالیت الکتریکی، حدود ۳۰ تا ۴۵ دقیقه جهت بازیابی فعالیت الکتریکی به بافت فرصت داده می‌شد. قبل از اضافه کردن ۴-آمینو پیریمیدین ثبت فعالیت الکتریکی گره‌ها به صورت خارج سلولی به عنوان کنترل انجام و سپس نمونه در معرض ۵۰ میکرومولار ۴-آمینو پیریمیدین به مدت ۲۰ دقیقه قرار می‌گرفت و مجدداً ثبت فعالیت الکتریکی به صورت خارج سلولی انجام می‌شد.

ثبت فعالیت الکتریکی گره‌ها به صورت جداگانه و خارج سلولی، توسط دو میکروالکتروود فلزی که هر کدام به صورت جداگانه با سطح آندوتلیومی گره‌ها تماس داده می‌شد صورت می‌گرفت. میکروالکتروودهای فلزی توسط سیم رابط به آمپلی فایر یا تقویت‌کننده وصل بودند. حاصل ثبت فعالیت الکتریکی گره‌ها بر روی صفحه مانیتور



مدت زمان ثبت (هزارم ثانیه)



مدت زمان ثبت (هزارم ثانیه)

شکل ۱: تأثیر ۵۰ میکرومولار ۴-آمینو پیریمیدین (4-AP) بر فعالیت خود به خودی طول دوره گره سینوسی-دهلیزی. بخش A: ثبت خارج سلولی در حالت کنترل؛ بخش B: ثبت خارج سلولی در حضور دارو.

طول دوره در حالت کنترل در گره دهلیزی-بطنی (ستون ۳)  $455/8 \pm 32$  هزارم ثانیه و در حضور ۴-آمینو پیریمیدین (4-AP) (ستون ۴) به  $45/60 \pm 619/55$  هزارم ثانیه تغییر یافت که این تغییر یا افزایش معنی‌دار است ( $P < 0/05$ ). طول دوره در گره دهلیزی-بطنی، چه در حالت کنترل و چه زمانی که دارو مصرف شد، وقتی که با حالت کنترل (کنترل-کنترل) و دارو (دارو-دارو) گره سینوسی-دهلیزی مقایسه شد بطور معنی‌داری ( $P < 0/05$ ) بزرگتر از طول دوره در گره سینوسی-دهلیزی بود که در شکل نشان داده نشده است.

کامپیوتر قابل مشاهده بوده و در کامپیوتر ذخیره می‌گردید. دستگاه Power Lab مدل 4/sp که تبدیل‌کننده آنالوگ به دیجیتال می‌باشد هم در مسیر قرار داده شد.

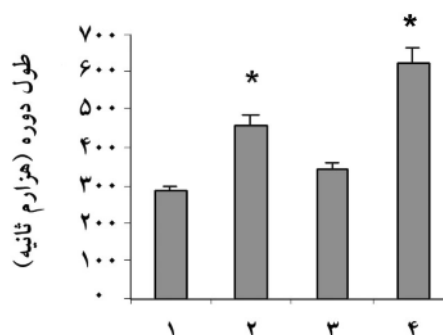
میانگین و خطای معیار میانگین‌ها (SEMs) توسط نرم افزار Sigma stat اندازه‌گیری و شکل‌ها توسط نرم افزار Excel رسم و از تست تی جفت شده و مستقل بنا بر ضرورت به منظور بررسی تفاوت‌ها استفاده شد. در صورتی که  $P < 0/05$  بود، تفاوت‌ها معنی‌دار تلقی گردید.

### یافته‌ها

یک نمونه از کنترل و تأثیر دارو بر طولانی شدن دوره قلبی پتانسیل‌های عمل ثبت شده خارج سلولی در شکل ۱ در خصوص گره سینوسی-دهلیزی، نشان داده شده است. در قسمت A ثبت خارج سلولی پتانسیل عمل در حالت کنترل و در قسمت B ثبت خارج سلولی پتانسیل عمل در حضور ۴-آمینو پیریمیدین نشان داده شده است. با استفاده از دارو، طول دوره پتانسیل عمل نسبت به حالت کنترل افزایش آشکاری دارد. در شکل ۲ میانگین و خطای معیار میانگین‌ها برای طول دوره در حالت کنترل و مصرف دارو در گره سینوسی-دهلیزی و گره دهلیزی-بطنی به ترتیب در ۵ و ۵ نمونه رسم شده است. طول دوره در حالت کنترل در گره سینوسی-دهلیزی (ستون ۱)  $289/2 \pm 10/10$  هزارم ثانیه و در حضور ۴-آمینو پیریمیدین (4-AP) (ستون ۲) به  $340/2 \pm 15$  هزارم ثانیه تغییر یافت که این تغییر یا افزایش معنی‌دار است.

طول دوره قلبی یا cycle length اندازه‌گیری شد. براساس یافته‌های تحقیقاتی این موضوع مسلم شده است که غلظت کم ۴-آمینو پرمیدین، یعنی ۵۰ میکرومولار، یک بلوک کننده انتخابی برای جریان پتاسیمی جبرانی تأخیری فوق سریع یا Ikur می‌باشد (۶، ۹ و ۱۲). بنابراین می‌توان مطمئن بود که داروی ما صرفاً بر جریان مذکور اثر داشته و آنچه که مشاهده شده مربوط به مسدود شدن این جریان است. از آنجا که معلوم شده قلب موش از نظر آناتومی، ژنتیکی و فیزیولوژی مشابهت‌های فراوانی با قلب انسان دارد (۱۳) نتایج بدست آمده احتمالاً می‌تواند کمک هر چند کوچکی به شناخت بهتر یکی از جریان‌های مهم و مطرح در مرحله ریپولاریزاسیون پتانسیل عمل قلب انسان داشته باشد.

همچنین نتایج بررسی حاضر نشان داد ۴-آمینو پرمیدین، با افزایش طول دوره موجب کاهش فرکانس فعالیت خود بخودی پتانسیل عمل در هر دو گره سینوسی-دهلیزی و دهلیزی-بطنی شده که این کاهش بیان گر وجود جریان پتاسیمی جبرانی تأخیری فوق سریع است که اکنون توسط ۴-آمینو پرمیدین مهار شده است. این مقایسه و نتیجه بدست آمده کاملاً جدید می‌باشد. به عبارت دیگر اگر چه محققین نشان داده‌اند که مهار جریان‌های ریپولاریزه کننده باعث طولانی‌تر شدن مدت پتانسیل عمل (Action Potentail Duration) می‌گردد (۱، ۶، ۱۴ و ۱۵)، اما تأثیر مهار بر طول دوره سلول‌های پیس میکر، آن هم در حالی که بافت سالم و دست نخورده بوده، کمتر مورد توجه قرار گرفته است و این همان چیزی است که در این کار تحقیقاتی بدان پرداخته شده است. نتیجه این مقایسه که نشان داد اثر دارو بر گره



شکل ۲: مقایسه اثر ۴-آمینو پرمیدین (4-AP) بر فعالیت خود به خودی طول دوره گره سینوسی-دهلیزی و دهلیزی-بطنی. در ستون ۱ و ۳ طول دوره در حالت کنترل به ترتیب در گره سینوسی-دهلیزی و دهلیزی-بطنی و در ستون ۲ و ۴ طول دوره قلبی و با حضور ۴-آمینو پرمیدین (4-AP) به ترتیب در گره سینوسی-دهلیزی و دهلیزی-بطنی رسم شده است. میانگین و  $\pm$  خطای معیار میانگین ( $n=5$ ) نشان داده شده است. \* تفاوت معنی‌دار ( $p < 0.05$ ) با کنترل.

تغییرات طول دوره در هر دو گره و با حضور دارو بر حسب درصد نشان می‌دهد که درصد تغییرات در گره سینوسی-دهلیزی  $2/9 \pm 17/60$  درصد و در گره دهلیزی-بطنی نزدیک به دو برابر یعنی  $3 \pm 36$  درصد می‌باشد ( $P < 0.05$ ) که حاکی از آن است که احتمالاً غلظت جریان یونی IKur در گره دهلیزی-بطنی بیشتر از گره سینوسی-دهلیزی می‌باشد.

## بحث

به منظور بررسی نقش جریان یونی IKur در فعالیت پیس میکر، گره سینوسی-دهلیزی و دهلیزی-بطنی سالم و دست نخورده قلب موش صحرایی و مقایسه آن در دو گره مذکور از ۵۰ میکرومولار ۴-آمینو پرمیدین (4-AP) که به طور اختصاصی جهت مسدود کردن جریان گفته شده بکار می‌رود استفاده و

دهلیزی-بطنی بیشتر از گره سینوسی-دهلیزی است شاید بتواند به عنوان یکی از فاکتورهایی محسوب شود که زنش کمتر گره دهلیزی-بطنی را نسبت به گره سینوسی-دهلیزی در موش صحرایی توجیه نماید. زیرا اثر بیشتر دارو احتمالاً غلظت بیشتر کانال جریان IKur را منعکس می‌نماید

در ضمن، همانطور که اشاره شد اثر ۴-آمینو پرمیدین، بر جریان پتاسیمی جبرانی تأخیری فوق سریع یا IKur در گره دهلیزی-بطنی در مقایسه با گره سینوسی-دهلیزی دو برابر بیشتر است. این در حالی است که در شرایط کاملاً یکسان آزمایشگاهی و در بررسی دیگری گروه تحقیقاتی ما نشان داده است که اثر ۴-آمینو پرمیدین بر فعالیت خود بخودی دوره قلبی گره سینوسی-دهلیزی و دهلیزی-بطنی موش سیاه C57 BL6/J یکسان بوده به طوری که درصد تفاوت اثر ۴-آمینو پرمیدین، بر جریان پتاسیمی جبرانی تأخیری فوق سریع یا IKur در هر دو گره دهلیزی-بطنی و گره سینوسی-دهلیزی موش تفاوت معنی‌داری را نشان نداده است (نتایج در دست چاپ است). در مطالعه مذکور ۵۰ میکرومولار ۴-آمینو پرمیدین در گره سینوسی-دهلیزی و دهلیزی-بطنی موش موجب افزایش طول دوره قلبی به ترتیب  $20/25 \pm 3/3$  و  $17/90 \pm 3$  درصد گردید که مشابه اثر ۵۰ میکرومولار

۴-آمینو پرمیدین در آزمایش حاضر در گره سینوسی-دهلیزی است. در حالی که اثر ۵۰ میکرومولار ۴-آمینو پرمیدین در مطالعه حاضر و در گره دهلیزی-بطنی دو برابر گره سینوسی-دهلیزی می‌باشد. این اختلاف در نتایج دو بررسی، احتمالاً نشان از وابستگی اثر دارو به نوع حیوان مورد آزمایش داشته و بیان می‌کند که جریان مورد بحث در همه حیوانات و همه سلول‌های قلبی یکسان نیست و بلکه وجود و نقش آن وابسته به نوع حیوان (Species-dependent) می‌تواند متفاوت باشد.

در یک فراگرد کلی، با توجه به مسدود شدن جریان پتاسیمی جبرانی تأخیری فوق سریع توسط ۴-آمینو پرمیدین می‌توان نتیجه گرفت که اولاً جریان مذکور در هر دو گره بسیار مهم قلب که کار پیس میکری سلول‌های قلبی را به عهده دارند وجود دارد و ثانیاً غلظت یا دانسیته جریان مذکور در گره دهلیزی-بطنی بیشتر از گره سینوسی-دهلیزی است.

#### تقدیر و تشکر

از همکاران عضو هیئت علمی دانشگاه منچستر بخصوص پروفسور مارک بویت (Mark Boyett) و دکتر مینگ لی (Ming Lei) که نهایت همکاری را با در اختیار گذاشتن وسایل و امکانات آزمایشگاهی داشته‌اند تشکر و قدردانی می‌شود.

#### References:

- Colatsky TJ, Follmer CH, Starmer CF. Channel specificity in antiarrhythmic drug action. Mechanism of potassium channel block and its role in suppressing and aggravating cardiac arrhythmias. *Circulation* 1990; 82: 2235-42.
- Wang Z, Fermini B, Nattel S. Sustained depolarization-induced outward current in human atrial myocytes. Evidence for a novel delayed rectifier K<sup>+</sup> current similar to Kv1.5 cloned channel currents. *Circ Res* 1993; 73:1061-76.
- Fedida, D Wible, B Wang, et al. Identity of a novel delayed rectifier current from human heart with a cloned K<sup>+</sup> channel current. *Circ Res* 1993; 73: 210-16.
- Lagrutta A, Wang J, Fermini B, et al. Novel, potent inhibitors of human Kv1.5 K<sup>+</sup> channels and ultrarapidly activating delayed rectifier potassium current. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;317:1054-63.
- Wettwer E, Hála O, Christ T. Role of IKur in Controlling Action Potential Shape and Contractility in the Human Atrium Influence of Chronic Atrial Fibrillation. *Circulation*

- 2004;110:2299-06.
6. Choi BH, Park JA, Kim KR, et al. Direct block of cloned hKv1.5 channel by cytochalasins, actin-disrupting agents. *Am J Physiol* 289: 2005; 425-36.
7. Fedida D, Eldstrom J, Hesketh JC, et al. Kv1.5 is an important component of repolarizing K<sup>+</sup> current in canine atrial myocytes. *Circ Res* 2003; 93: 744-51.
8. Tseng GN, Robinson RB, Hoffman BF. Passive properties and membrane currents of canine ventricular myocytes. *J Gen Physiol* 1987; 90: 671-701.
9. Xu H, Guo W, Nerbonne JM. Four kinetically distinct depolarization-activated K<sup>+</sup> currents in adult mouse ventricular myocytes. *J Gen Physiol* 1999; 113: 661-78.
10. Zhou J, Jeron A, London B, et al. Characterization of a slowly inactivating outward current in adult mouse ventricular myocytes. *Circ Res* 1998; 83: 806-14.
11. Dobrzynski, H, Stephen M. Rothery DDR. Presence of the Kv1.5 K<sup>+</sup> Channel in the Sinoatrial Node. *J Histochem Cytochem* 2000; 48: 769-80.
12. Fiset C, Clark RB, Larsen TS, et al. A rapidly activating sustained K<sup>+</sup> current modulates repolarization and excitation-contraction coupling in adult mouse ventricle. *J Physiol* 1997; 504: 557-63.
13. Kodama I, Boyett MR. Regional differences in the electrical activity of the rabbit sinus node. *Pflugers Arch* 1985;404:214-26.
14. Li GR, Feng J, Wang Z, et al. Adrenergic modulation of ultrarapid delayed rectifier K<sup>+</sup> current in human atrial myocytes. *Circ Res* 1996; 78:903-15.
15. Wessels A, Sedmera D. Developmental anatomy of the heart: a tale of mice and man. *Physiol Genomics* 2003; 15: 165-76.